

Asla Pitkänen

”Olennaista on ymmärtää aivojen eri solutyypeissä etenevä molekulaarinen poikkeavuus ja löytää vaikutuskohdat, joihin voidaan kehittää interventio.”

LT, FT, neurobiologian professori **Asla Pitkänen** on Duodecim-seuran tämänvuotisen Matti Äyräpään palkinnon saaja. Hän tutkii epilepsiaa Itä-Suomen yliopiston A. I. Virtanen instituutissa Kuopiossa.



Asla Pitkänen

Miksi alun perin kiinnostuit lääketieteestä?

Olen syntynyt pienviljelijäperheeseen Uukuniemen pikkukunnassa Keski-Karjalassa. Isäni arveli, että lääkärin ammatissa varmaan pystyisin itseni elättämään, koska tilanjatkajaakaan minusta tuskin tulisi. Niinpä sitten ylioppilaaksi päästyäni pyrin Kuopioon ja aloitin opinnot vuonna 1978. On myönnettävä, että kemian insinöörin opinnotkin kiinnostivat. Biokemistiikin minusta sitten tuli, mutta vasta lääkäriopintojen jälkeen.

Entä neurotieteestä?

Neurotieteisiin ajauduin osin sattumalta. Ensimmäisen lukuvuoden fysiologian kurssilla professori Osmo Hänninen innosti meitä tutkimukseen. Minua ei kuitenkaan vielä ykköskursilaisena kelpuutettu fysiologialle. Soluasunnon kämppiksiltä kuulin innostavia tarinoita neurologian opiskelusta. Varasin audienssini silloin professorina olleen Paavo Riekkisen puheille, ja hän ohjasi minut samalta istumalta tutkimuslabraansa. Siitä urani neurotieteissä alkoi.

Uraisi alussa teit jonkin aikaa kliinistä työtä neurologian alalla. Mikä muutti lääkäriyden tutkijanuraksi?

Kuopion aivotutkimus laajeni voimakkaasti 1980-luvun lopulla, ja Riekkinen kannusti hankkimaan ulkomaista koulutusta. Sainkin kolmevuotisen postdoc-paikan The Salk -instituutista San Diegosta. Sieltä palattuani tein vielä jonkin aikaa kliinistä työtä osa-aikaisena. Havaitsin kuitenkin varsin nopeasti, että kokopäiväisen laboratoriotutkimuksen ja kliinisen työn yhdistäminen oli hankalaa. Laboratorion pystytys oli alkanut hyvin, ja päätin ainakin joksikin aikaa jättää erikoistumishaaveeni. Ne ovat yhä jäässä.

Ketkä ovat olleet merkittävimmät esikuvasi ja innoittajasi tutkimusuralla?

Paavo Riekkinen saattoi urani alulle. Toinen innoittaja oli David Amaral, postdoc-ohjaajani The Salk -instituutissa. John Mumfordilta sain

paljon hyviä neuvoja yritysysteistyöstä. Tärkeä oli myös Tracy McIntosh Pennsylvanian yliopistosta Philadelphiasta, olin hänen laboratorioissaan sapattivapaalla 2000-luvulla opettelemassa aivovammamallia.

Mitkä ovat tärkeimpiä havaintojasi ja kulminaatiopisteitä tähänastiselta uraltasi?

Ehkä odottamattomin havainto oli 2000-luvun alussa, jolloin annoimme rottapotilaillemme atipametsolia – prokonvulsivista ainetta – status epilepticuksen jälkeen, ja huomasimme kehittyvän epilepsian olevan huomattavasti lievempi kuin verrokeilla. Tämä osoitti, että rakenteellisista syistä aiheutuvaan epileptogeeniseen prosessiin voidaan vaikuttaa pienimolekyylisillä yhdisteillä. Samoihin aikoihin alkoi myös yhteistyö aivovammatutkijoiden kanssa. Yllätykseksemme huomasimme, että aivovamma johtaa epilepsiaan huomattavalla osalla koe-eläimistä. Tämä oli tavallaan uuden epilepsiamallintamisen aikakauden alku, ja on ollut ilo nähdä, että malli on nykyisin käytössä lukuisissa laboratorioissa sekä epileptogeenien mekanistisissa että hoitoon tähtäävissä tutkimuksissa.

Epilepsian lääkehoidon vaihtoehdot ovat lisääntyneet tasaisesti, mutta sairaus on edelleen monille potilaille merkittävä ongelma. Mitkä seikat näet merkittävimpinä esteinä läpimurtohavainnoille hoitovasteen optimoimiseksi?

Epilepsialääkkeet ovat toistaiseksi ”löytyneet” joko sattumalta tai muokkaamalla olemassa olevia aihioita. Varsinaisia vaikutuskohteita aivoissa niillä on kuitenkin vain kourallinen. Äskettäin julkaistiin ensimmäinen systeemiologiaan perustuva tutkimus lääkeaineiden vaikutuskohtien etsinnästä, ja siinä hyödynnettiin kohtausten molekulaarista sormenjälkeä aivokudoksessa. Tällaiset avaukset varmaankin auttavat löytämään uusia vaikutuskohteita ja uusilla mekanismeilla toimivia epilepsian kohtauslääkkeitä. Toinen tärkeä asia on lääkeainetestauksessa käytettävien prekliinisten mallien kehitys. Tarvitaan malleja, joissa kohtaukset ovat synty- ja leviämismekanismeiltaan erilaisia. Tällöin vältetään nykyinen tilanne, jossa ”vanhoilla malleilla löydetään vanhoilla mekanismeilla toimivia lääkkeitä”. Lisäksi olisi tär-

keää hoitaa paitsi kohtauksia myös niitä aiheuttavan aivoalueen kudospatologiaa sellaiseksi, että käytössä olevat kohtauslääkkeet tepsivät kohtauksiin paremmin. Tämä on haaste epileptogeeniesitutkimukselle.

Traumaattinen aivovaurio syntyy nopeasti, mutta hermoverkot korjaantuvat pitkälläkin aikavälillä. Miltä tutkimusrintamalta odotat seuraavia uusia avauksia toipumisen edistämiseksi?

Olennaista on ymmärtää aivojen eri solutyypeissä etenevä molekulaarinen poikkeavuus ja löytää vaikutuskohdat, joihin voimme kehittää intervention. Kolikon toinen puoli on, että meidän pitää paremmin tuntea myös mekanismit, jotka luonnostaan pyrkivät korjaamaan aivoja, ja tehostaa niitä. Käsityksemme näistä prosesseista on vielä keskeneräinen tilkkutäkki, ja sen kursiminen kasaan on työlästä, mutta edistystä tapahtuu joka päivä.

Merkittävä osa tutkimustyöstäsi on toteutunut erilaisilla eläinmalleilla. Näetkö, että moderneilla kuvantamistekniikoilla ja merkkiaineilla voitaisiin siirtää osaa perustutkimuksesta ihmis-tutkimukseksi?

Varmastikin jotakin löytämisvaiheen (discovery) jälkeen tehtäviä tutkimuksia voidaan korvata ja pitääkin korvata. Epileptogeenesi on kuitenkin prosessi, jossa on tärkeää saada aivokudosta tutkittavaksi jo prosessin varhaisessa vaiheessa. Aivotutkimuksen hankaluutena on, ettei ihmisen aivokudosta yleensä ole saatavilla. Epilepsiatutkimus on tosin poikkeus, koska epilepsiakirurgiasta saatava aivokudos mahdollistaa kudostutkimuksen. Ongelmana on, että se edustaa epileptogeenien loppuvaihetta, ja siksi sen käyttö esimerkiksi epileptogeenien tutkimuksessa on rajallista. Toinen kysymys on, kuinka tutkimusasetelmansa haluaa laatia. Ihmistutkimus on usein hypoteesipohjaista, jota ohjaa paitsi potilaiden myös käytettävien menetelmien saatavuus. Kuten olemme oppineet, ei-hypoteesipohjainen lähestymistapa esimerkiksi laajoissa omiikkatutkimuksissa on avannut kokonaan uusia näkökulmia ongelmalueeseen, ja silloin edustavat koe-eläinmallit ovat sängen käyttökelpoisia. Se, mitä epileptogeenisestä prosessista tiedetään, osoittaa, että

epileptogeenisen fokuksen molekulaarista ja solupatologiaa sekä epilepsiakohtauksien alkua ja leviämistä voidaan mallintaa koe-eläimissä kohtalaisen hyvin. En usko, että koe-eläintutkimukset voitaisiin lähivuosina laajasti korvata hinnakkailla ihmistutkimuksilla.

Tutkimustyö on nykyisin kansainvälistä. Kannattaako tutkimusuriaan aloittavien vielä lähteä ulkomaisiin opinahjoihin kartuttamaan osaamistaan?

Ilman muuta kannattaa. Tosin on hyvä etukäteen miettiä myös näköaloja ulkomaanjakson jälkeen – haluaako aloittaa verkostoitumisen tutkimusrahoituksen saamiseksi jo postdoc-vaiheessa? Tuolloin tulee mietittäväksi, jääkö Eurooppaan vai meneekö esimerkiksi Yhdysvaltoihin. Mahdollisuudet korkeatasoiseen tutkimukseen Euroopassa ovat nykyisin aivan erilaiset kuin 1970–80-luvulla, jolloin suunta oli usein Yhdysvallat. Toki kallisarvoinen käytettävissä oleva aika ja raha kannattaa aina investoida sinne, missä saa parhaan opin.

Muita vinkkejä tutkijanuraa pohtivalle nuorelle kollegalle?

Kysele kollegoilta, mutta kaikkea ei silti voi suunnitella. Vaikka luentoasi voi joskus olla kuuntelemissa vain kourallinen ihmisiä, yksi heistä saattaa muuttaa urasi suunnan.

Tutkimusrahoitus on maassamme esimerkiksi Ruotsia jäljessä. Miten korjaisit tämän seikan?

Kysymys on ajankohtainen näin COVID-aikana. On suuri tarve saada tosiasioihin perustuvaa tieteellistä tietoa, johon voi luottaa – tässä ja nyt. Puolessa vuodessa on tapahtunut paljon

hyviä asioita. Voidaan kysyä, olisiko tämä nopea kehitys ollut mahdollista ilman aikaisempaa alhaalta ylöspäin etenevää (bottom-up) tutkijalähtöistä tutkimusta tieteen eri alueilla. Olen huolestuneena seurannut kehitystä, jossa kansallisessakin rahoituksessa suositaan ylhäältä alaspäin suunnattua (top-down) tutkimusrahoitusta erilaisten projekti- ja ohjelmapohjaisten aihoiden kautta. Tutkijat ohjataan hakemaan kertaluonteista rahoitusta eri kanavista ja toisinaan myös oman tutkimuksensa ytimen reuna-alueilta. On syntynyt pirstaleinen tutkimusrahoitusjärjestelmä, jossa vasen käsi ei oikein tiedä, mitä oikea tekee tai tahtoo. Saammeko tällä tavoin aikaan riittävästi ja monipuolisesti alkuperäishavaintoja, joiden pohjalta voimme kehittää tulevaisuuden tarpeisiin vastaavia innovaatioita? Saako järjestelmälämme luotua pitkäjänteistä tutkimusta, joka lisää nuoren tutkijasukupolven kiinnostusta pysyä tutkimuksessa ja heidän kansainvälistä kilpailukykyään? Oma keskustelunaiheensa on rahoituksen määrä. Keskustelu tieteellisen tutkimuksen tarpeesta ja siihen tehtävistä investoinneista on kuluvana vuonna ollut silmiinpistävän vaisua. Olisiko tiede- ja innovaatioministeriön perustaminen koordinoimaan tieteellistä tutkimusta ja sen rahoitusjärjestelmiä pohdinnan arvoista?

Mitä asioita kuuluu vapaa-aikaasi?

Liikunta, kalastus ja pesäpallon seuraaminen.

Mikä on mottosi?

”Tie täydellisyys kulkoo erehdysten kautta”. ■

PERTTU J. LINDSBERG